

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2001-527580

(P2001-527580A)

(43) 公表日 平成13年12月25日 (2001.12.25)

(51) Int.Cl.
C 07 D 457/08
A 61 K 31/496
A 61 P 25/00
25/22
25/24

識別記号

F I
C 07 D 457/08
A 61 K 31/496
A 61 P 25/00
25/22
25/24

マーク (参考)

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 18 頁) 最終頁に統く

(21) 出願番号 特願平11-500237
(86) (22) 出願日 平成10年5月27日 (1998.5.27)
(85) 翻訳文提出日 平成11年11月26日 (1999.11.26)
(86) 國際出願番号 PCT/EP98/03125
(87) 國際公開番号 WO98/54183
(87) 國際公開日 平成10年12月3日 (1998.12.3)
(31) 優先権主張番号 9711043.1
(32) 優先日 平成9年5月29日 (1997.5.29)
(33) 優先権主張国 イギリス (GB)

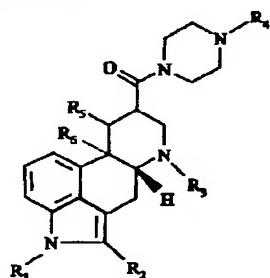
(71) 出願人 ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト
スイス国、4058 バーゼル、シュバルツバ
ルトアレー 215
(72) 発明者 ブフェフリ、パウル
スイス、ツェーハー—4104オーバービル、
アウフ・デン・ハレン18番
(72) 発明者 ノイマン、ペーター
スイス、ツェーハー—3013ベルン、コルン
ハウスシュトラーセ4番
(72) 発明者 スポボダ、ロベルト
スイス、ツェーハー—3098ケーニッツ、メ
スリベーク30番
(74) 代理人 弁理士 育山 葵 (外2名)

最終頁に統く

(54) 【発明の名称】 エルゴリン誘導体およびそのソマトスタチンレセプターアンタゴニストとしての使用

(57) 【要約】

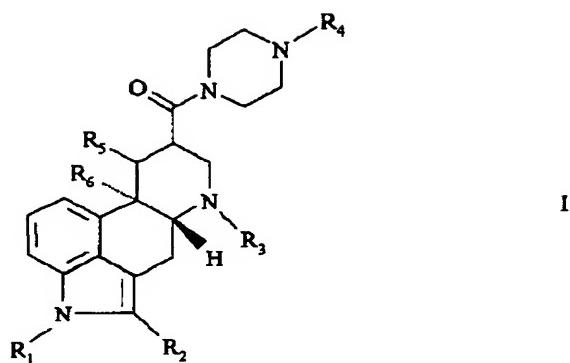
本発明は、式 I



〔式中、R₁からR₆は明細書中で定義の意味〕の化合物
およびその製造法を提供する。式 I の化合物は医薬とし
て有用である。

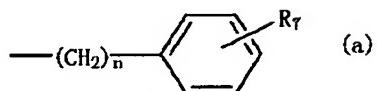
【特許請求の範囲】

1. 遊離形または酸付加塩形の式 I



〔式中、

R₁は水素、(C₁₋₄)アルキルまたは式

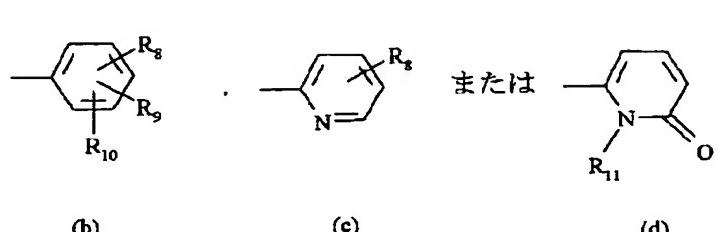


(式中、nは1から4およびR₁はフッ素、塩素、ヒドロキシ、(C₁₋₄)アルキルまたは(C₁₋₄)アルコキシ)

の基、

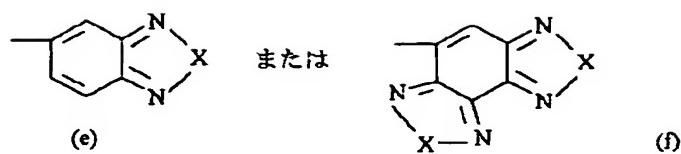
R₁は水素、塩素、臭素、ヨウ素、(C₁₋₄)アルキルまたは(C₁₋₄)アルキルチオ

卷之三



(式中、R₂はフッ素、塩素、ニトロまたはシアノ、R₃およびR₄は互いに独立して水素、フッ素、塩素、ニトロまたはシアノおよびR₅は(C₁₋₄)アルキルまたは(C₂₋₅)アルケニル)

の基または(i i)式



(式中、 X は互いに独立して〇またはS)

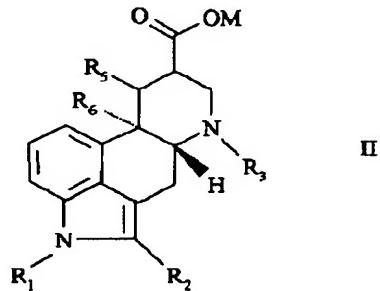
の基、そして

R_1 および R_2 は各々水素またはそれらが位置する二つの炭素原子との間に更なる結合を形成する、

但し、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_{10} が水素、 R_4 がメチルおよび R_5 と R_6 が、それらが位置する二つの炭素原子との間に更なる結合を形成する場合、 R_8 は $4 - NO_2$ ではない、そして R_1 、 R_2 、 R_3 および R_{10} が水素および R_4 がメチルである場合、 R_8 は塩素ではない]

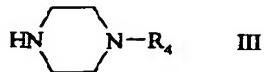
の化合物。

2. 式 II



[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 は請求項1で定義の通りおよびMはHまたはアルカリ金属]

の化合物を、式 III



[式中、R₄は請求項1で定義の通り]

の化合物と反応させ、このようにして得た式 I の化合物を、遊離塩基または酸付加塩形で回収する、請求項 1 に定義の式 I の化合物またはその塩の製造法。

3. 医薬として使用するための、遊離塩基または薬学的に許容される酸付加塩

の形である、請求項1記載の化合物。

4. 魁、不安、二極性疾患およびADHDの処置に使用するための、遊離塩基または薬学的に許容される酸付加塩の形である、請求項1記載の化合物。

5. 遊離塩基または薬学的に許容される酸付加塩の形である請求項1記載の化合物を、薬学的担体または希釈剤と共に含む、医薬組成物。

6. 魁、不安、二極性疾患およびADHDの処置に使用するための、医薬としての、遊離塩基または薬学的に許容される酸付加塩の形である請求項1記載の化合物の使用。

7. 魁、不安、二極性疾患およびADHDの処置に使用するための医薬を製造するための、遊離塩基または薬学的に許容される酸付加塩の形である請求項1記載の化合物の使用。

8. 治療的有効量の遊離塩基または薬学的に許容される酸付加塩の形である請求項1記載の化合物を患者に投与することを含む、魁、不安、二極性疾患およびADHDの、処置を必要とする患者における処置法。

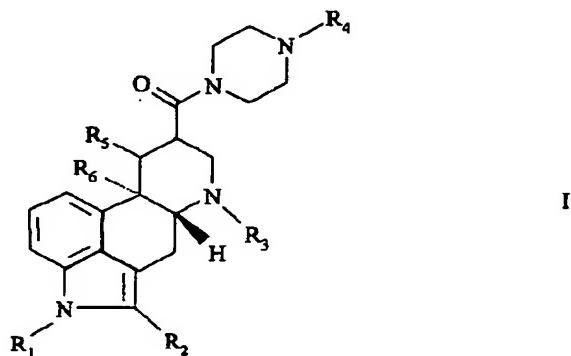
【発明の詳細な説明】

エルゴリン誘導体およびそのソマトスタチンレセプター

アンタゴニストとしての使用

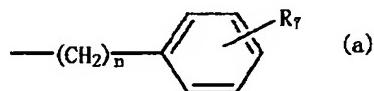
本発明は、新規エルゴリン誘導体、その製造、その医薬としての使用およびそれらを含む医薬組成物に関する。

より具体的に、本発明は、遊離形または酸付加塩形の式 I



〔式中、

R₁は水素、(C₁₋₄)アルキルまたは式



(式中、nは1から4およびR₇はフッ素、塩素、ヒドロキシ、(C₁₋₄)アルキルまたは(C₁₋₄)アルコキシ)

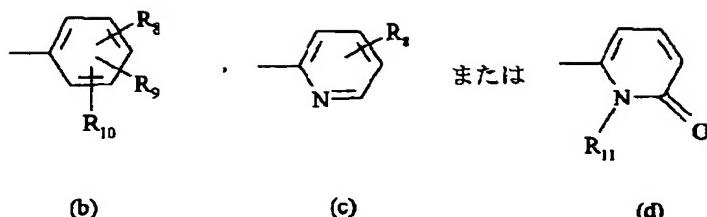
の基、

R₂は水素、塩素、臭素、ヨウ素、(C₁₋₄)アルキルまたは(C₁₋₄)アルキルチオ

、

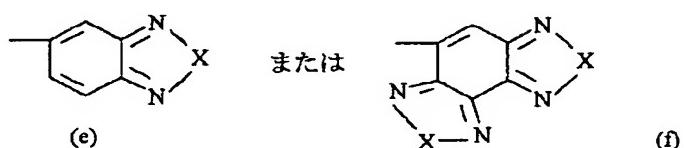
R₃は水素または(C₁₋₄)アルキル、

R₄は(i)式



(式中、R₉はフッ素、塩素、ニトロまたはシアノ、R₁₀およびR₁₁は互いに独立して水素、フッ素、塩素、ニトロまたはシアノおよびR₁₁は(C₁₋₄)アルキルまたは(C₂₋₅)アルケニル)

の基または(ii)式



(式中、Xは互いに独立してOまたはS)

の基、そして

R₉およびR₁₀は各々水素またはそれらが位置する二つの炭素原子との間に更なる結合を形成する。

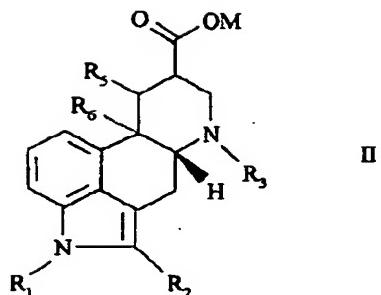
但し、R₁、R₂、R₃およびR₄が水素、R₅がメチルおよびR₆とR₇が、それらが位置する二つの炭素原子との間に更なる結合を形成する場合、R₉は4-N₂O₂ではない、そしてR₁、R₂、R₃およびR₄が水素およびR₅がメチルである場合、R₉は塩素ではない]

の化合物を提供する。

本発明は、位置5、8および10の不齊炭素原子のために存在し得る、エナンチオマーおよびそれらの混合物、例えば、エピマーまたはラセミ混合物を含む。立体配置[5R, 10R]が好ましい(5Rは5β水素に対応する)。立体配置8βもまた好ましい。

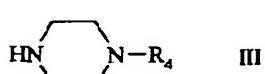
上記で定義のアルキル、アルコキシおよびアルキルチオ基は、好ましくはメチル、メトキシおよびメチルチオを意味する。

更なる様において、本発明は、式II



[式中、R₁、R₂、R₃、R₄およびR₅は上記で定義の通りおよびMはHまたはアルカリ金属]

の化合物を、式III



[式中、R₄は上記で定義の通り]

の化合物と反応させ、このようにして得た式Iの化合物を、遊離塩基または酸付加塩形で回収する、式Iの化合物およびそれらの酸付加塩の製造法を提供する。

反応は、例えば、実施例1に記載のような既知のアミド形成法に従って行うことができる。式IIにおいて、アルカリ金属としてのMは、例えばナトリウムである。

上記方法に従って得た反応混合物の後処理およびこのようにして得た化合物の精製は、既知の方法に従って行い得る。

酸付加塩は、遊離塩基から既知の方法で製造し得、また逆もそうである。本発明での使用に適当な酸付加塩は、例えば、塩酸塩を含む。

式IIIの出発物質は、例えば、実施例1に記載のように、ピペラジンと式R₄-C1の化合物との反応により製造し得る。

式IIおよびR₄-C1の化合物は、既知であるかまたは既知の方法と類似の方法で製造し得る。

本発明の化合物、例えば、式Iの化合物およびそれらの薬学的に許容される酸付加塩(以後、本発明の薬剤と呼ぶ)は、SRIFレセプター発現細胞培養を使用して

インビトロおよび動物で試験した時、興味深い薬理学的特性を示し、従って、医薬として有用である。

特に、本発明の薬剤は、ソマトスタチンレセプターと結合する。より具体的に、それらはソマトスタチン_{sst₁}レセプター(以前はSSTR-1レセプターと呼ばれていた)(Hoyer et al., TiPS, 1995, 16; 86-88参照)に、放射リガンド結合および二次メッセンジャー実験で測定して、選択的アゴニストである[例えば、K. Kappmann et al., FEBS LETTERS 1993, 331: 53-59参照]。

本発明の薬剤は、従って、不安、鬱、精神分裂病、また痴呆のような神経変性疾病的処置に、腫瘍の処置および血管疾病および免疫学的疾病的処置に有用である。

これらの処方における本発明の薬剤の有用性は、下記に示すような種類の標準的試験で確認される:

約0.3から3mg/kg p.o.の用量で、本発明の薬剤は、不安緩解剤活性を予測できるモデルである、半分囲われたプラットホームの開放の半分でのマウスの探索行動を、増加させる(Psychopharmacology, 1986, 89:31-37)。

同じ半分囲われたプラットホームモデルにおいて、本発明の薬剤は、上記の用量でまたマウスの覚醒を増加させる。従って、本化合物は、鬱、精神分裂病および痴呆、特に、アルツハイマー型の老年痴呆の処置に適応される(SDAT)。

侵入マウス試験において[Triangle, 1982, 21:95-105; J. Clin. Psychiatry, 1994, 55:9(suppl. B)4-7]、本発明の薬剤は、約1から約10mg/kg s.c.の用量で処置した侵入マウスで、非社会的行動、社会的探求および性行動を増加させ、防御的動搖を減少させ、カルバマゼピンおよびリチウムのような抗鬱プロフィール、クロザピンのような神経弛緩性プロフィールおよびジアゼパムのような不安緩解プロフィールを示す。

更に、約3から約30mg/kg p.o.で、本発明の薬剤は、攻撃的行動(攻撃、追跡、噛み付き)を、マウスのMatched Pairs Situation試験で減少させる[Dixon et al., J. Clin. Psychiatry 55: (9) [Suppl. B]4-7(1994)]。上記のように、それらが更に侵入マウス試験で防御的行動を減じるため、本発明の薬剤は、カルバ

マゼピン、塩化リチウムおよびクロザピンと非常に類似の行動薬理学(ethopharmacological)プロフィールを示す。それらは、従って、例えば、躁鬱病のような二極性疾患、躁病のような極端な精神異常状態、精神分裂病および行動

性の安定化が望まれる場合の過剰な気分の変化を含む感情の疾患の処置に適応される。加えて、本化合物は、一般的な不安状態ならびに社会性および広場恐怖症、ならびに社会的引きこもり、例えば、ネガティブ症状により特徴付けられるこれらの行動的状態に処方される。

加えて、本発明の薬剤は、マウスで、約0.01から約1.0mg/kgの試験前(p.o.)および試験後(i.p.)投与の両方で、減少受動的回避パラダイム(step-down passive avoidance paradigm)の行動性を改善し、ステップスルー受動的回避試験(p.o.)[Mondadori et al., Behav. Neural. Biol. 60:62-68(1993)]および、部分的相殺電気ショック誘導記憶消失(p.o.)[Mondadori et al., Physiol. & Behav. 18:1103-1109(1997)]で回復成績を促進する。最後に、本薬剤は、特に、親しくないのではなく、親しい若いラットの社会認識を、約0.03から約3mg/kg p.oで特に促進する。これらの発見は、本薬剤が低用量で学習および記憶を促進することを示す。これらの性質を、著しい抗攻撃的特性および向社会性(sociotropic)作用と組み合わせて、本発明の薬剤は、注意欠陥障害および多動性障害(ADHD)の処置に有効である。

本発明の薬剤はまた、種々の異なる癌細胞系での増殖試験およびホルモン依存的腫瘍のヌードマウスでの腫瘍生育実験で示されるように、様々な種類の腫瘍、特にsst₁レセプター関連腫瘍にまた有効である[例えば:G. Weckbecker et al., Cancer Research 1994, 54: 6334-6337参照]。従って、本化合物は例えば、乳、前立腺、大腸、肺臓、脳および肺(小細胞肺癌)の癌の処置に適応される。

上記の適応全てに関して、適当な投与量は、もちろん、例えば、用いる化合物、宿主、投与の形態および処置する病気の性質および重症度により異なる。しかしながら、一般に、動物で十分な結果が、約0.1から約1.0mg/kg動物体重の一日量で得られることが示される。大型哺乳類、例えばヒトにおいて、示される一日量は、化合物約5から約200mg、好ましくは約10から約100mgの範囲

であり、簡便には一日四回までの分割量でまたは持続放出形で投与する。

本発明の薬剤は、遊離形または薬学的に許容される塩の形で投与し得る。このような塩は、慣用法で製造し得、遊離化合物と同程度の活性を示す。

本発明は、更に、本発明の薬剤を、少なくとも一つの薬学的に許容される希釈

剤または担体と共に含む医薬組成物を提供する。このような組成物は、慣用法で製剤し得る。単位投与形は、例えば、約0.25から約50mgの本発明の薬剤を含む。

本発明の薬剤は、慣用の経路で、例えば、注射可能溶液または懸濁液の形で、例えば、非経腸的に、または、例えば、錠剤またはカプセルの形で、経腸的に、好ましくは経口的に、または経鼻的に投与し得る。。

上記の適応全てに関して、好ましい化合物は以下の実施例1の化合物である。該化合物は、広範囲の神経伝達物質レセプターに明白な活性を有さず、天然ラットsst₁レセプター(pIC₅₀=9.7)ならびに天然および組換えヒトsst₁レセプター(各々pIC₅₀=9.0および8.8)に高い親和性を有する。3-30mg/kg p.o.で、本化合物は、上記Matched Pairs Situation試験において攻撃的行動を明らかに低減し、上記侵入マウス試験で、社会的引きこもりを回復する。これらの効果はまた標準抗躁病薬であるリチウムおよびカルバマゼピンの3-30mg/kg s.c.で見られ、ヒトにおいて類似の治療効果を示す。しかしながら、リチウムおよびカルバマゼピンは効力が少ないことが判明し、狭い治療域および遅い作用の開始のようなかなりの欠点を有することが知られている。

好ましい適応は、二極性疾患を含む鬱、不安、情動障害、例えば躁病およびADHDである。

前記に従って、本発明はまた、例えば、鬱、不安、二極性疾患およびADHDの処置のための医薬として使用するための本発明の薬剤も提供する。

更に、本発明は、上記の病気、例えば、鬱、不安、二極性疾患およびADHDの処置用医薬の製造のための本発明の薬剤を提供する。

更に別の態様において、本発明は、治療的有効量の本発明の薬剤を患者に投与することを含む、上記の病気、例えば鬱、不安、二極性疾患およびADHDの、処置

を必要とする患者における処置法を提供する。

以下の実施例は本発明の説明する。温度は摂氏で示し、未補正である。

実施例 1 : [5 R, 8 R, 10 R]-2-ブロモ-9,10-ジヒドロリゼルグ酸-4-(1-メチル-1H-ピリド-6-オン-2-イル)-ピペラジンーアミド

a) 2-クロロ-1-メチル-ピリド-6-オン

51.82gの2-クロロ-ピリド-6-オン(400mmol)および12.7gの83%水素化ナトリウムの鉱物油(440mmol)中の分散を、400ml無水ジメチルホルムアミド中、室温でアルゴン下15分反応させる。32.4mlのヨウ化メチル(520mmol)を滴下し、50°で5時間攪拌を続ける。反応混合物を、溶媒が60°の浴から蒸留し始めるまでロータリーエバポレーターで蒸発させる。

b) 4-(1-メチル-1H-ピリド-6-オン-2-イル)-ピペラジン

a)で得た2-クロロ-1-メチル-ピリド-6-オンを、103gのピペラジン(1.2mol)と混合し、110°で6時間反応させる。溶媒を、ロータリーエバポレーターで70°で0.01Torrで除去する。過剰のピペラジンの除去を、16%塩化ナトリウム水溶液およびトルエン/1-プロパノール-50/50に分配することにより行う。標題化合物を、シュウ酸水素塩として2-プロパノールからおよび遊離塩基としてトルエンから結晶化する。Mp=108°。

c) [5 R, 8 R, 10 R]-2-ブロモ-9,10-ジヒドロリゼルグ酸-4-(1-メチル-1H-ピリド-6-オン-2-イル)-ピペラジンーアミド

2.794g(8mmol)の[5 R, 8 R, 10 R]-2-ブロモ-9,10-ジヒドロリゼルグ酸を、19.1mlの38%プロパン-ホスホン酸無水物のジメチルホルムアミド(24mmol)および8ml無水ピリジンの溶液に懸濁し、15分、室温で攪拌する。1.546gの4-(1-メチル-1H-ピリド-6-オン-2-イル)-ピペラジン(8mmol)の添加後、攪拌を一晩続ける。反応混合物をトルエン/2-プロパノール-60/40および2Mアンモニア水溶液に分配し、有機相を、24gシリカゲル上、トルエン/エタノール/濃アンモニア水溶液-90/0.9/0.1でクロマトグラフィーをする。主成分を酢酸エチルから再結晶する。Mp=250-253°(分解); $[\alpha]_{D,20} = -94.3^\circ$ (ジメチルホルムアミド中)

0.5%)。

下記に定義であり、立体配置が [5R, 8R, 10R] である式 I の化合物を、実施例 1 と同様の方法で製造する。

以下の化合物において、R₅ および R₆ は水素である。

実施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Mp	[α] _{D,20} ^{**}
2	H	Cl	CH ₃	(c) ; R ₈ =H	210*	-99.7
3	"	H	"	(d) ; R ₁₁ =CH ₃	250*	-66.0
4	(a) ; n=1, R ₇ =4-F	Cl	"	(c) ; R ₈ =H	無定形	-64.6
5	(a) ; n=3, R ₇ =4-F	"	"	"	"	-54.2
6	H	Br	"	"	181	-54.5
7	"	H	H	"	230*	-46.2
8	"	Br	"	"	166*	-40.1
9	(a) ; n=1, R ₇ =4-F	"	CH ₃	"	無定形	-56.9
10	H	CH ₃	"	"	135	-102.5
11	"	SCH ₃	"	"	130	-101.7
12	(a) ; n=1, R ₇ =2-CH ₃	Br	"	"	111	-88.4
13	H	"	アリル	"	121	-84.3
14	(a) ; n=1, R ₇ =4-F	CH ₃	CH ₃	"	無定形	-93.2
15	H	H	"	(b) ; R ₈ =4-NO ₂ ; R ₉ =R ₁₀ =H	240	-105.6
16	"	CH ₃	"	"	170	-104.3
17	"	H	"	(d) ; R ₁₁ =H	260*	-96.9
18	"	Br	H	(d) ; R ₁₁ =CH ₃	260*	-66.9
19	"	"	CH ₃	(b) ; R ₈ =4-NO ₂ ; R ₉ =R ₁₀ =H	174	-89.5
20	"	Cl	"	"	171	-95.6
21	"	"	"	(d) ; R ₁₁ =CH ₃	272*	-102.8
22	"	"	"	(f) ; 両方X=0	296	-89.6
23	"	"	"	(d) ; R ₁₁ =アリル	250*	-89.9
24	"	Br	"	"	190***	
25	"	"	"	(e) ; X=0	267	-90.0

以下の化合物において、R₅ および R₆ は一緒になって別の結合を形成する：

26	"	CH ₃	"	"	162	+7.4
----	---	-----------------	---	---	-----	------

・分解

• • ° (DMF中 0 . 5 %)

• • 塩酸塩

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International Application No PCT/EP 98/03125
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07D457/08 A61K31/48		
According to International Patent Classification(IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 16 95 682 A (SANDOZ AG, BASEL) 8 April 1971 see page 24; claims 5,6 see page 5, line 15 - page 6, line 12 —	1,3-5,7
Y	WO 97 03054 A (SANDOZ LTD ;SANDOZ AG (DE); SANDOZ AG (AT); NEUMANN PETER (CH); PF) 30 January 1997 see the whole document —	1-8 —/—
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in contact with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"B" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
22 September 1998	09.10.98	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3015	Authorized officer Fink, D	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l. Appl. No.
PCT/EP 98/03125

C/(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Description of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>NORDMANN R ET AL: "OCTAHYDROBENZO QUINOLINES: POTENT DOPAMINE AGONISTS WHICH SHOW THE RELATIONSHIP BETWEEN ERGOLINES AND APOMORPHINE" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 28, no. 3, 1 March 1985, pages 367-375, XP000608331 see the whole document; in particular page 371, table II</p> <hr/>	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 98/03125

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 6 and 8 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically.
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 5.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l	local
Application No	
PCT/EP 98/03125	

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 1695682 A	08-04-1971	CH 475252 A CH 493521 A DK 125175 B ES 336531 A FI 47189 B FR 6554 M FR 1510553 A GB 1154682 A SE 324785 B US 3592816 A	15-07-1969 15-07-1970 08-01-1973 01-04-1968 02-07-1973 23-12-1968 03-04-1968 11-06-1969 15-06-1970 13-07-1971
WO 9703054 A	30-01-1997	AU 6612096 A CZ 9800016 A EP 0839136 A NO 980043 A PL 324106 A	10-02-1997 15-04-1998 06-05-1998 05-01-1998 11-05-1998

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード (参考)
A 6 1 P 25/28		A 6 1 P 25/28	
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1
C 0 7 D 519/00	3 0 1	C 0 7 D 519/00	3 0 1
(81) 指定国			EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ , CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, L S, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ , BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL , AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, E E, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU , ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, M D, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL , PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, U Z, VN, YU, ZW
(72) 発明者			シュデュッツ, ペーター オーストリア、ア—1130ウィーン、ネス トルベルガーガッセ15番